

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

10/517723

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/105871 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 33/00, A61P 25/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP03/06157**

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Juni 2003 (12.06.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
102 26 191.1 12. Juni 2002 (12.06.2002) DE
102 27 975.6 22. Juni 2002 (22.06.2002) DE
102 36 765.5 10. August 2002 (10.08.2002) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **MESSER GRIESHEIM GMBH [DE/DE]**; Fritz-Klatte-Str. 6, 65933 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **NEU, Peter [DE/DE]**; In den Laken 8, 47228 Duisburg (DE). **PILGER, Carsten [DE/DE]**; Am Deckers 83, 47509 Rheurdt (DE). **REYLE-HAHN, Matthias [DE/DE]**; Prinz-Friedrich-Leopold-Str.3, 14129 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US***Veröffentlicht:**— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CEREBRAL PROTECTION WITH A GAS COMPRISING XENON

A1

(54) Bezeichnung: CEREBRALE PROTEKTION MIT EINEM XENONHALTIGEN GAS

WO 03/105871

(57) Abstract: Xenon or xenon-containing gases and optionally an NO source are used as medicament for cerebral protection. Cerebral protection is defined as reducing or preventing cerebral functional disorders of various causes, above all as a result of perfusion disruptions of unclear etiology. The medicament for cerebral protection can be used for prophylaxis of perfusion disruptions and for therapy after the appearance of cerebral disorders of whatever cause (for example, cognitive, sensory or motor disorder types).

(57) Zusammenfassung: Xenon oder Xenon-haltige Gase und gegebenenfalls eine NO-Quelle werden als Medikament zur cerebralen Protektion eingesetzt. Cerebrale Protektion ist definiert als Verminderung oder Verhinderung von cerebralen Funktionsstörungen unterschiedlicher Genese, vor allem aber in Folge von Perfusionsstörungen unklarer Ätiologie. Es kann das Medikament zur cerebralen Protektion zur Prophylaxe von cerebralen Perfusionsstörungen als auch zur Therapie nach Auftreten von cerebralen Störungen gleich welcher Genese (z.B. kognitiver, sensorischer oder motorischer Art) verwendet werden.

Cerebrale Protektion mit einem xenonhaltigen Gas

Die Erfindung betrifft ein Medikament, das Xenon und gegebenenfalls eine NO-Quelle enthält.

5

In der WO 02/22141 A2 wird der Einsatz von Xenon oder xenonhaltigen Gasen als Arzneimittel, insbesondere Herz-Kreislaufmittel, beschrieben.

10

In der DE 19933704 A1 wird die Verwendung einer flüssigen Präparation, die ein lipophiles Gas wie Xenon enthält, zur Neuroprotektion und Neuroregeneration beschrieben.

15

Bei der Neuroprotektion und Neuroregeneration geht es um den Schutz und die Regeneration einzelner Nervenzellen durch die Einwirkung auf NMDA-Rezeptoren in der Nervenzelle. Die Neuroprotektion durch Modulation der Aktivität von NMDA-Rezeptoren ist auch aus der US 6 274 633 bekannt.

20

Die Unterversorgung des Gehirns mit Sauerstoff führt zur Schädigung des Gehirns.

25

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein alternatives Medikament, insbesondere ein Medikament zur Behandlung von cerebralen Störungen, bereitzustellen.

30

Es wurde gefunden, daß bei Verabreichung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen, insbesondere durch Inhalation, die Sauerstoffversorgung im Gehirn verbessert wird. Außerdem werden so kognitive, sensorische und motorische Folgezustände und Folgeerscheinungen von Sauerstoffmangel im Gehirn gelindert oder sogar geheilt.

Gegenstand der Erfindung ist ein Medikament zur cerebralen Protektion mit den in Anspruch 1 beschriebenen Merkmalen.

Cerebrale Protektion ist definiert als Verminderung oder Verhinderung von cerebralen Funktionsstörungen unterschiedlicher Genese, vor allem aber in Folge von Perfusionssstörungen unklarer Ätiologie. Es kann das Medikament zur cerebralen Protektion zur Prophylaxe von cerebralen Perfusionstörungen als auch zur Therapie nach Auftreten von cerebralen Störungen gleich welcher Genese (z.B. kognitiver, sensorischer oder motorischer Art) verwendet werden.

Das Medikament zur cerebralen Protektion schützt das Gehirn von Mensch oder Säugetier vor Schädigungen, insbesondere vor Schädigungen bei Sauerstoffmangel. Es wirkt nicht allein auf einzelne Nervenzellen sondern wirkt auf das Gehirn oder auf Teile des Gehirns. Das Medikament zur cerebralen Protektion wirkt insbesondere auf die Blutgefäße im Gehirn.

Vorliegende Ergebnisse deuten auf eine Verbesserung der cerebralen Perfusion durch verabreichtes Xenon. Nach vorläufigen Ergebnissen wirkt Xenon als Vasodilatator, insbesondere im kapillären Stromgebiet als kapillarer Vasodilatator. Ferner bleibt nach vorläufigen Ergebnissen die cerebrale Autoregulation erhalten oder verbessert. Das Sauerstoffangebot im Gehirn wird erhöht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Xenon oder einem Xenon-haltigen Gas als cerebraler Vasodilatator, vorzugsweise als cerebraler kapillarer Vasodilatator, insbesondere als cerebraler kapillarer Vasodilatator im kapillären Stromgebiet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Xenon oder einem Xenon-haltigen Gas zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen Vasodilatation, vorzugsweise zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen kapillären Vasodilatation, insbesondere zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen kapillären Vasodilatation im kapillären Stromgebiet.

Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch dienen ferner zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Durchblutungsstörungen im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cerebraler Perfusionssstörung, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von kognitiven Störungen, zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen

Protektion, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder Therapie von kognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe von Schlaganfall, zur Herstellung eines
5 Medikamentes zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Post Ischämie Syndrom, zur Herstellung eines Medikamentes zur Durchblutungsförderung im Gehirn.

Weiter werden Xenon oder Xenon-haltige Gasgemische vorteilhaft als
10 Medikament zur Behandlung von Zuständen mit Sauerstoffmangel, insbesondere Sauerstoffmangel im Gehirn, eingesetzt. Beispielsweise werden Xenon oder Xenon-haltige Gasgemische in Notsituationen eingesetzt wie der Behandlung von Lawinenopfern. Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch wird auch zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung der Oxygenierung des
15 Gehirns verwendet.

Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch dienen ferner zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von kognitiver oder cerebraler Dysfunktion, insbesondere von postoperativer kognitiver Dysfunktion nach kardio-chirurgischen
20 Operationen, auch unter Verwendung von Herz-Lungen-Maschinen (HLM) sowie Herzunterstützungssystemen (Cardiac Assist) nach allgemeinchirurgischen Eingriffen.

Cerebrale Dysfunktionen betreffen Störungen der Mikrozirkulation, der
25 Sauerstoffutilisation und von Stoffwechselprozessen. Das Medikament dient somit auch zur Behandlung von cerebralen Störungen wie Störungen der Mikrozirkulation, der Sauerstoffutilisation und von Stoffwechselprozessen.

Das Medikament bewirkt eine Erhöhung des cerebralen Blutflusses und der
30 Mikrozirkulation.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Xenon oder eines xenonhaltigen Gasgemisches zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von kognitiver Dysfunktion, insbesondere von postoperativer

kognitiver Dysfunktion. Ein Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Xenon oder eines xenonhaltige Gasgemisches zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cerebraler Dysfunktion.

5 Das Medikament zur cerebralen Protektion und der genannten Indikationen enthält Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch. Es besteht vorzugsweise aus gasförmigem Xenon oder einem Xenon-haltigen Gasgemisch. Das Medikament besteht beispielsweise aus Xenon-Gas, einem Gasgemisch aus Xenon und Sauerstoff oder einem Gasgemisch aus Xenon, Sauerstoff und einem Inertgas.

10

Das Medikament zur cerebralen Protektion und der genannten Indikationen (verkürzt als das Medikament bezeichnet) ist vorzugsweise gasförmig, insbesonderes enthält es keine festen oder flüssigen Bestandteile bei der Verabreichung, liegt also bei der Verabreichung bevorzugt als reine Gasphase vor. Das Medikament zur cerebralen Protektion und der genannten Indikationen wird vorzugsweise durch Inhalation über die Lunge verabreicht. Das Medikament wird auch mittels einer Herz-Lungen-Maschine verabreicht. Das Medikament dient vorzugsweise zur Behandlung des Menschen.

20

Das Medikament zur cerebralen Protektion und der genannten Indikationen wird in der Regel als reines gasförmiges Xenon bereitgestellt. Es kann auch als Gasgemisch bereitgestellt werden. Zum Einsatz kommt das Medikament in der Regel als ein die Atmung unterhaltendes Gasgemisch, das Xenon und Sauerstoff enthält. Solche Gasgemische werden beispielsweise in der Notfallmedizin eingesetzt, wo Gasmisch- oder Gasdosiergeräte für den mobilen Einsatz zu aufwendig sind.

25

Gasförmiges Xenon oder Xenon-haltige Gasgemische werden besonders vorteilhaft zur Prophylaxe eingesetzt. Die prophylaktische Verabreichung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasgemischen erfolgt beispielsweise präoperativ, intraoperativ oder postoperativ.

Das bereitgestellte Medikament zur cerebralen Protektion und der genannten Indikationen oder das direkt bei der Anwendung, insbesondere in unmittelbarer

Nähe zum Patienten, hergestellte Medikament ist beispielsweise ein Gasgemisch, das 1 bis 80 Vol.-% (bezogen auf Normalbedingungen, d.h. 20° C, 1 bar absolut) Xenon enthält (z. B. Rest Sauerstoff). Das Medikament, das dem Patienten verabreicht wird, enthält Xenon in pharmakologisch oder therapeutisch wirksamer Menge, insbesondere in subanästhetisch oder anästhetisch wirksamer Menge. Vorteilhaft ist ein Medikament mit Xenon in subanästhetisch wirksamer Menge. Als subanästhetisch wirksame (subanästhetische) Mengen von Xenon sind solche Mengen oder Konzentrationen von Xenon zu verstehen, die für eine Allgemeinanästhesie nicht ausreichen. Das sind im allgemeinen Mengen bis zu 70 Vol.-% Xenon, vorzugsweise bis 65 Vol.-%, besonders bevorzugt bis 60 Vol.-%, insbesondere bis 50 Vol.-% Xenon. Reines Xenon wird dementsprechend in den genannten Konzentrationen in das Atemgas des Patienten dosiert. Das heißt das dem Patienten zugeführte Atemgas enthält beispielsweise 5 bis 60 Vol.-% , 5 bis 50 Vol.-%, 5 bis 40 Vol.-%, 5 bis 30 Vol.-% oder 5 bis 20 Vol.-% Xenon. In besonderen Fällen, z.B. bei der Prophylaxe, insbesondere bei längerer Beatmung, kann eine Dosierung von Xenon in dem Atemgas mit einer niedrigen Konzentration, beispielsweise 1 bis 35 Vol.-%, 5 bis 25 Vol.-% oder 5 bis 20 Vol.-% Xenon in dem Atemgas, vorteilhaft sein.

Die Medikamente, insbesondere gasförmigen Medikamente, enthalten vorzugsweise neben Xenon ein oder mehrere Gase oder bei Körpertemperatur und Normalsdruck gasförmige Stoffe. Verwendbare Gasgemische sind beispielsweise Xenon-Sauerstoff-Gasgemische oder Gasgemische von Xenon und einem oder mehreren Inertgase wie Stickstoff oder einem Edelgas oder Xenon-Sauerstoff-Inertgas-Gasgemische. Die Beimischung eines Gases zum Xenon kann sehr vorteilhaft sein, wenn wenig Xenon in den Körper gebracht werden soll. Beispiele von Gasen oder Gasgemischen, die als Medikament zur cerebralen Protektion eingesetzt werden: 1.) 100 Vol.-% Xenon; 2.) 70 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff; 3.) 65 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 4.) 65 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff; 5.) 60 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 6.) 60 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 7.) 60 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff; 8.) 55 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-% Stickstoff; 9.) 55 Vol.-% Xenon /

30 Vol.-% Sauerstoff / 15 Vol.-% Stickstoff; 10.) 55 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-%
Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 11.) 55 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff / 5
Vol.-% Stickstoff; 12.) 55 Vol.-% Xenon / 45 Vol.-% Sauerstoff; 13.) 50 Vol.-%
Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff; 14.) 50 Vol.-% Xenon / 45 Vol.-% Sauerstoff / 5
5 Vol.-% Stickstoff; 15.) 50 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-%
Stickstoff; 16.) 50 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-% Stickstoff; 17.)
50 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 25 Vol.-% Stickstoff; 18.) 45 Vol.-%
Xenon / 55 Vol.-% Sauerstoff; 19.) 45 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 5
Vol.-% Stickstoff; 20.) 45 Vol.-% Xenon / 45 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-%
10 Stickstoff; 21.) 45 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff / 15 Vol.-% Stickstoff; 22.)
45 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-% Stickstoff; 23.) 45 Vol.-%
Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 25 Vol.-% Stickstoff; 24.) 45 Vol.-% Xenon / 30
Vol.-% Sauerstoff / 25 Vol.-% Stickstoff; 25.) 40 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-%
Sauerstoff / 30 Vol.-% Stickstoff; 26.) 40 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 10
Vol.-% Stickstoff; 27.) 35 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 40 Vol.-%
15 Stickstoff; 28.) 35 Vol.-% Xenon / 65 Vol.-% Sauerstoff; 29.) 30 Vol.-% Xenon / 70
Vol.-% Sauerstoff; 30.) 30 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-%
Stickstoff; 31.) 30 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 40 Vol.-% Stickstoff; 32.)
20 20 Vol.-% Xenon / 80 Vol.-% Sauerstoff; 33.) 20 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-%
Sauerstoff / 50 Vol.-% Stickstoff; 34.) 15 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 55
Vol.-% Stickstoff; 35.) 15 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 35 Vol.-%
Stickstoff; 36.) 10 Vol.-% Xenon / 90 Vol.-% Sauerstoff; 37.) 10 Vol.-% Xenon / 50
Vol.-% Sauerstoff / 40 Vol.-% Stickstoff; 38.) 10 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-%
25 Sauerstoff / 60 Vol.-% Stickstoff; 39.) 10 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 65
Vol.-% Stickstoff; 40.) 5 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 70 Vol.-%
Stickstoff; 41.) 5 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 65 Vol.-% Stickstoff; 42.) 5
Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 45 Vol.-% Stickstoff; 43.) 5 Vol.-% Xenon /
30 Vol.-% Sauerstoff / 65 Vol.-% Stickstoff; 44.) 5 Vol.-% Xenon / 95 Vol.-%
Sauerstoff; 45.) 1 Vol.-% Xenon / 99 Vol.-% Sauerstoff; 46.) 1 Vol.-% Xenon / 30
30 Vol.-% Sauerstoff / 69 Vol.-% Stickstoff; 47.) 1 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-%
Sauerstoff / 74 Vol.-% Stickstoff.

Besonders vorteilhaft wird das Medikament, insbesondere das Medikament zur
cerebralen Protektion, in der Intensivmedizin eingesetzt, insbesondere wenn das

Medikament über einen längeren Zeitraum verabreicht werden muß, beispielsweise bei der Langzeitbeatmung. Hier hat das Medikament den besonderen Vorteil, nach derzeitigem Kenntnisstand keine Nebenwirkungen zu haben, da das Medikament selbst nicht vom Körper metabolisiert wird. So bilden sich im Körper bei Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen als Medikament keine Metabolite im Körper und es findet im Körper keine Anreicherung des Medikamentes statt.

Xenon wird insbesondere bei der Langzeitbeatmung und bei der Prophylaxe vorteilhaft in subanästhetisch wirksamen Konzentrationen in einem atembaren Gas (Atemgas) verabreicht. Insbesondere bei der Langzeitbeatmung ist die Verabreichung von atembaren Gasen mit einem Gehalt von 5 bis 45 Vol.-% Xenon, vorzugsweise 5 bis 40 Vol.-% Xenon, vorteilhaft. Bei der Langzeitbeatmung hat das atembare Gas beispielsweise einen Gehalt von 20 bis 30 Vol.-% Sauerstoff, wobei Sauerstoffgehalt bei Bedarf zeitweise z. B. auf 30 bis 95 Vol.-% Sauerstoff erhöht werden kann. Das restliche Gas in dem atembaren Gas besteht in der Regel aus Stickstoff oder einem anderen Inertgas.

Das eingesetzte Xenon-Gas hat im allgemeinen die natürliche Isotopenzusammensetzung. Die Isotopenzusammensetzung des Xenons kann sich von der natürlichen Isotopenzusammensetzung unterscheiden, insbesondere bei Verwendung zu diagnostischen Zwecken. Das Xenon-Gas wird vorzugsweise in hoher Reinheit, wie für medizinische Gase üblich, eingesetzt. Das Xenon-Gas dient vorzugsweise als reines Gas oder im Gemisch mit anderen Gasen zur Herstellung eines gasförmigen Medikamentes für die genannten Anwendungen.

Gasförmiges Xenon (reines Xenon) wird im allgemeinen als komprimiertes Gas in Druckgasbehältern wie Druckgasflaschen oder Druckdosen bereitgestellt. Auch können Xenon-haltige Gasgemische in Druckgasbehältern bereitgestellt werden. Das gasförmige Medikament kann auch in einem Behälter als verflüssigtes Gas oder Gasgemisch oder in kälteverfestigter Form bereitgestellt werden.

Das Medikament wird in der Regel mit einem Beatmungsgerät mit einer Gasdosiereinheit oder mit einem Anästhesiegerät verabreicht. Das Arzneimittel

wird vorteilhaft direkt zur Anwendung aus den reinen Gasen hergestellt, beispielsweise durch Zusammenmischen von Xenon, Sauerstoff und gegebenenfalls einem Inertgas (z. B. mit Hilfe eines Anästhesiegerätes) in unmittelbarer Nähe zum Patienten.

5

Das Medikament wird in der Regel als trockenes, feuchtes Gas oder wasserdampfgesättigtes Gas dem Patienten verabreicht.

10

Vorteilhaft ist ferner die Kombination des Xenon-haltigen Medikaments mit einem Medikament, das eine NO-Quelle enthält, vorzugsweise zur Behandlung oder Prophylaxe von cerebralen Störungen, insbesondere zur Verwendung für die cerebrale Protektion.

15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist somit Medikament, enthaltend Xenon und eine NO-Quelle oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch und eine NO-Quelle, wobei Xenon und NO-Quelle in pharmakologisch wirksamer Konzentration enthalten sind.

20

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung von Xenon und einer NO-Quelle oder einem xenonhaltigen Gas und einer NO-Quelle.

25

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere ein Medikament, bestehend aus einem Inhalationsmedikament, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas, und ein vorzugsweise oral, inhalativ oder parenteral verabreichtes Medikament, das eine NO-Quelle enthält, als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung.

30

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Xenon und einer NO-Quelle oder einem xenonhaltigen Gas und einer NO-Quelle zur Behandlung cerebraler Störungen, insbesondere zur cerebralen Protektion.

Ferner ist Gegenstand der Erfindung die Verwendung von Xenon und einer NO-Quelle oder einem xenonhaltigen Gas und einer NO-Quelle zur Herstellung eines

Medikamentes zur Behandlung cerebraler Störungen, insbesondere eines Medikamentes zur cerebralen Protektion.

Das als Kombinationspräparat dienende Medikament besteht vorzugsweise aus einem Inhalationsmedikament, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas, und einem oral, inhalativ (z.B. als Aerosol) oder parenteral verabreichten Medikament, das eine NO-Quelle enthält.

Eine Stickstoffmonoxid-Quelle (NO-Quelle) ist NO (Stickstoffmonoxid), ein NO enthaltendes Gas oder Gasgemisch oder vorzugsweise eine Substanz oder Präparation, die Stickstoffmonoxid (NO) freigibt, enthält, die körpereigene NO-Bildung anregt oder den Abbau von NO im Körper hemmt. Eine Stickstoffmonoxid-Quelle sind insbesondere NO-abgebende und/oder NO-bildende Verbindungen.

NO-Quellen und insbesondere NO-abgebende Verbindungen sind in der DE 691 27 756 T2 (dort z.B. Seite 8, Zeile 7, bis Seite 9, Ende des zweiten Absatzes) beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird. NO-abgebende Verbindungen sind z.B. S-Nitroso-N-acetylpenicillamin (SNAP), S-Nitrosocystein, Nitroprussid, Nitrosoguanidin, Glyceroltrinitrat, Isoamylnitrit, anorganisches Nitrit, Azid oder Hydroxylamin. Die NO-abgebenden Verbindungen werden beispielsweise als Aerosol durch Inhalation in die Lunge eingebracht, wie in der DE 691 27 756 T2 beschrieben ist und worauf hiermit Bezug genommen wird.

Wird eine Erhöhung des NO-Spiegels im Gehirn bei der Verabreichung von NO-abgebenden Verbindungen über das Blut bezweckt, so kann dies durch die Blut-Hirn-Schranke behindert werden. Dieses Problem wird nach der WO 00/56328 durch Verabreichung eines die körpereigene NO-Bildung stimulierenden Agens wie L-Arginin umgangen. Stoffe, die die körpereigene NO-Bildung erhöhen, werden als NO-bildende Substanzen angesehen. Die körpereigene NO-Bildung anregende Substanzen werden vorteilhaft in Kombination mit NO-abgebenden Verbindungen eingesetzt. Die vorhergehende oder gleichzeitige Verabreichung von einer oder mehreren die körpereigene NO-Bildung anregenden Substanzen verbessern die Zuführbarkeit der NO-abgebenden Verbindungen in das Gehirn, was zu einer verbesserten Wirksamkeit der NO-abgebenden Verbindungen in

dem Gehirn führt. Eine oder mehrere die körpereigene NO-Bildung anregende Substanzen, eine oder mehrere NO-abgebenden Verbindungen und Xenon oder ein Xenon-haltiges Gas werden somit vorteilhaft zeitlich getrennt oder gleichzeitig verabreicht. Beispielsweise wird mit der Verabreichung einer die körpereigene NO-Bildung anregende Substanz begonnen und in einem weiteren Schritt werden NO-abgebende Verbindung und Xenon verabreicht. Es kann auch vorteilhaft sein, mit der inhalativen Verabreichung von Xenon zu beginnen und in einem weiteren Schritt eine die körpereigene NO-Bildung anregende Substanz und eine NO-abgebende Verbindung, gleichzeitig oder zeitlich getrennt zu verabreichen.

10

Das Kombinationsmedikament enthält Xenon und mindestens eine NO-Quelle in therapeutisch wirksamer Menge. Das Medikament enthält Xenon z.B. in subanästhetisch oder anästhetisch wirksamer Menge. Die Dosierung von die körpereigene NO-Bildung anregenden Substanzen wird z.B. in der WO 00/56328 beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird. Die Dosisierung von NO-abgebenden Verbindungen ist für die Verabreichung als Aerosol in der US 5 485 827 beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird.

Medikamente mit Xenon und einer NO-Quelle werden im allgemeinen zur Behandlung, Prophylaxe oder Prävention von Störungen des Gehirns, insbesondere zur cerebralen Protektion, verwendet. Gegenstand der Erfindung ist somit Medikament, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas und eine NO-Quelle als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung, insbesondere bei Störungen des Gehirns des Menschen.

25

Xenon oder Xenon-haltige Gase und eine NO-Quelle dienen zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung, Prophylaxe oder Prävention von Durchblutungsstörungen im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cerebraler Perfusionsstörung, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von kognitiven Störungen, zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen Protektion, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder Therapie von kognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe von Schlaganfall, zur Herstellung eines

Medikamente zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Post Ischämie Syndrom, zur Herstellung eines Medikamentes zur Durchblutungsförderung im Gehirn.

5 Beispielsweise bei einem Schlaganfall wird das Medikament vorteilhaft in folgender Weise eingesetzt. Zunächst wird ein Xenon-haltiges Gas verabreicht, z.B. in subanästhetisch und sedierend wirksamer Menge. In einer nächsten Phase der zeitlich abgestuften Verabreichung des Medikamentes wird vorteilhaft eine gasförmige, flüssige oder feste Präparation mit einer NO-Quelle (ein oder mehrere
10 Stoffe zur Erhöhung des NO-Spiegels im Gehirn) oder eine Präparation mit einer NO-Quelle in Kombination mit Xenon oder einem Xenon-haltigen Gas verabreicht.

15 Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch und eine NO-Quelle dienen ferner zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder Therapie von Kognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ.

20 Zum Einsatz kommt das Kombinationsmedikament in der Regel als Kombination einer Komponente (z.B. als Inhalationsmedikament) mit Xenon und einer weiteren Komponente mit einer NO-Quelle, z.B. einem parenteral, inhalativ oder oral verabreichten Medikament mit mindestens einer NO-Quelle. Das Medikament enthält Xenon in einer pharmakologisch oder therapeutisch wirksamen Menge, z.B. in subanästhetisch oder anästhetisch wirksamer Menge. Das Medikament enthält die NO-Quelle in einer pharmakologisch oder therapeutisch wirksamen Menge.

25 Das Kombinationsmedikament besteht beispielsweise aus Xenon, einem Inertgas und einer NO-Quelle oder aus Xenon, Sauerstoff, einem Inertgas und einer NO-Quelle.

Patentansprüche

1. Medikament zur cerebralen Protektion, enthaltend Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch.

5

2. Medikament nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Xenon in pharmakologisch wirksamer Menge enthalten ist.

10 3. Medikament nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Medikament zur cerebralen Protektion als Rest Sauerstoff oder Sauerstoff und ein Inertgas enthält.

15 4. Medikament nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Medikament als Kombinationspräparat mit einer gasförmigen, flüssigen oder festen Präparation, enthaltend eine NO-Quelle, zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung, verwendet wird.

20 5. Medikament, enthaltend Xenon und eine NO-Quelle oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch und eine NO-Quelle, wobei Xenon und NO-Quelle in pharmakologisch wirksamer Konzentration enthalten sind.

25 6. Verwendung von Xenon oder von einem Xenon-haltigen Gasgemisch und gegebenenfalls einer NO-Quelle zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Durchblutungsstörungen im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cerebraler Perfusionsstörung, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von kognitiven Störungen, zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen Protektion, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder Therapie von kognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ, zur Herstellung eines Medikamentes zur 30 Behandlung von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Post Ischämie Syndrom, zur Herstellung eines Medikamentes zur Durchblutungsförderung im Gehirn, zur Herstellung eines

Medikamente zur Behandlung oder Prophylaxe von postoperativer kognitiver Dysfunktion oder zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen Vasodilatation.

5 **7. Verwendung von Xenon oder von einem Xenon-haltigen Gasgemisch und gegebenenfalls einer NO-Quelle zur cerebralen Protektion, zur cerebralen Vasodilatation oder zur Behandlung, Therapie oder Prophylaxe von kognitiven Leistungsstörungen oder kognitiver Dysfunktion.**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06157

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K33/00 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 33 704 A (M.GEORGIEFF) 25 January 2001 (2001-01-25) cited in the application claims 1,2 ---	1,2,6
X	WO 00 53192 A (AGA) 14 September 2000 (2000-09-14) claims 1,8,14 ---	1-3,6,7
X	WO 02 22141 A (MESSER GRIESHEIM) 21 March 2002 (2002-03-21) cited in the application claims 1,7,14 ---	1-3,6,7
X	WO 02 09731 A (L'AIR LIQUIDE SANTE) 7 February 2002 (2002-02-07) claims 1,7,13 ---	1-7 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

16 September 2003

22/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06157

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 15311 A (L'AIR LIQUIDE) 1 May 1997 (1997-05-01) claims 1-3 -----	1,2,4-6
P,X	WO 02 078863 A (PICOLITER) 10 October 2002 (2002-10-10) claims 1,15,28 -----	1,2,6,7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 03/06157

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 19933704	A	25-01-2001	DE	19933704 A1		25-01-2001
WO 0053192	A	14-09-2000	DE	19910986 A1		21-09-2000
			AU	757361 B2		20-02-2003
			AU	3287500 A		28-09-2000
			BG	105889 A		30-04-2002
			BR	0010456 A		27-08-2002
			CA	2367136 A1		14-09-2000
			CN	1359296 T		17-07-2002
			CZ	20013234 A3		12-06-2002
			EE	200100480 A		16-12-2002
			WO	0053192 A1		14-09-2000
			EP	1158992 A1		05-12-2001
			HU	0201393 A2		28-09-2002
			JP	2002538209 A		12-11-2002
			MD	20010349 A		28-02-2002
			NO	20014379 A		07-11-2001
			PL	350618 A1		27-01-2003
			SK	12792001 A3		02-07-2002
			US	6559190 B1		06-05-2003
			ZA	200107291 A		03-12-2002
WO 0222141	A	21-03-2002	DE	10045845 A1		04-04-2002
			AU	9184401 A		26-03-2002
			WO	0222141 A2		21-03-2002
			EP	1318820 A2		18-06-2003
WO 0209731	A	07-02-2002	FR	2812197 A1		01-02-2002
			AU	7855801 A		13-02-2002
			EP	1307208 A1		07-05-2003
			WO	0209731 A1		07-02-2002
WO 9715311	A	01-05-1997	AT	209922 T		15-12-2001
			AU	701760 B2		04-02-1999
			AU	7305196 A		15-05-1997
			AU	7305896 A		15-05-1997
			CA	2188238 A1		21-04-1997
			DE	69617719 D1		17-01-2002
			EP	0855912 A1		05-08-1998
			EP	0859620 A1		26-08-1998
			ES	2167608 T3		16-05-2002
			WO	9715311 A1		01-05-1997
			WO	9715312 A1		01-05-1997
			JP	11513703 T		24-11-1999
			JP	11513705 T		24-11-1999
			US	6051241 A		18-04-2000
			US	5670177 A		23-09-1997
WO 02078863	A	10-10-2002	US	2002142049 A1		03-10-2002
			WO	02078863 A1		10-10-2002
			US	2003012892 A1		16-01-2003